

Lucyna Ścisło¹, Elżbieta Walewska¹, Anita Orzeł-Nowak¹, Antoni M. Szczepanik², Stanisław Kłęk³, Antoni Czupryna²

¹Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

²Oddział Kliniczny Klinik Chirurgii Ogólnej Onkologicznej i Gastroenterologicznej Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

³Szpital Specjalistyczny im. S. Dudricka w Skawinie

Ocena odpowiedzi układu odpornościowego na stan odżywienia pacjentów z rakiem żołądka zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego

Assessment of immunological response to nutritional status in patients with stomach cancer qualified to the surgery

STRESZCZENIE

Wstęp. Stan niedożywienia pacjentów jest często następstwem choroby nowotworowej, szczególnie górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym raka żołądka. Wynikiem niedożywienia są zaburzenia ze strony układu odpornościowego, co stanowi podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań przedłużających czas leczenia oraz zwiększających jego koszty, a u części pacjentów prowadzi nawet do zgonu. Dlatego rozpoznanie niedożywienia u chorych z uwzględnieniem parametrów układu odpornościowego w celu korekty zaburzeń w odżywianiu w okresie okołoperacyjnym ma istotny wpływ na zmniejszenie komplikacji w okresie pooperacyjnym.

Cel. Ocena odpowiedzi układu immunologicznego na stan odżywienia chorych z rakiem żołądka przed zabiegiem operacyjnym.

Material i metody. Badaniem objęto 99 chorych z rakiem żołądka przed planowym zabiegiem operacyjnym. Do oceny stanu odżywienia wykorzystano: test przesiewowy według B. Szczygły, na podst. Thorsdottir i wsp., procentową utratę masy ciała w czasie ostatnich 3–6 miesięcy, poziom albumin w surowicy krwi, całkowitą liczbę limfocytów, pomiar tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała. Do oceny parametrów układu immunologicznego badano stężenie wybranych cytokin w surowicy krwi: IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, oraz oznaczono również stężenie czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa).

Wyniki. U chorych z rakiem żołądka występuje procentowa utrata masy ciała, obniżenie poziomu albumin w surowicy krwi i całkowitej liczby leukocytów oraz niedożywienie stwierdzone na podstawie testu przesiewowego. Osoby prawidłowo odżywione miały wyższe wartości średnie IL-6, IL-12 oraz TNF-alfa, natomiast niższe IL-10 oraz IL-18.

Wnioski. U około 30% pacjentów zakwalifikowanych do operacji z powodu raka żołądka stwierdzono niedożywienie lekkiego lub umiarkowanego stopnia. Zmiany stężeń badanych cytokin w okresie pooperacyjnym, wskazują na reakcję układu odpornościowego na stan niedożywienia i uraz operacyjny.

Problemy Pielęgniarstwa 2013; 21 (1): 55–62

Słowa kluczowe: niedożywienie, rak żołądka, ocena stanu odżywienia, odporność

ABSTRACT

Introduction. Malnutrition is a frequent result of cancerous disease, especially upper digestive cancer, including stomach cancer. The consequences of malnutrition and a surgical injury are disorder of immune system and consequently the increased risk of occurrence of postoperative complications which extend the time of treatment and increase treatment expenses and may also lead to death in some cases. Therefore, recognition of malnutrition in patients complied with nutrition disorders in the perioperative period in malnourished patients has got significant influence on decreasing complications in the postoperative period.

The aim of the study. The assessment of immunological response to nutritional status in patients with stomach cancer qualified to a surgery.

Material and methods. The study included 99 patients with stomach cancer before the planned surgery. Nutritional status was evaluated with the screening method developed by Szczygła on the basis of Thorsdottir. This test assesses percentage body mass loss, serum albumin concentration, the total count of peripheral blood lymphocytes, and measurement of fat mass and fat-free body mass. To assess immuno-

Adres do korespondencji: dr n. med. Lucyna Ścisło, Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. M. Kopernika 25, 31–501 Kraków, tel.: 600 654 207, e-mail: lscislo@poczta.onet.pl

gical system's parameters the concentration of selected cytokines: IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 was examined as well as the concentration of tumor necrosis factor alpha — TNF-alpha — was marked.

Results. In patients with stomach cancer occurs percentage loss of body weight, reduction of serum albumin concentration, reduction of the total number of leukocytes and malnutrition on the basis of nutrition interview. Well nourished patients had higher average values of IL-6, IL-12 and TNF-alpha, however lower average values of IL-10 and IL-18.

Conclusion. Malnutrition in slight or moderate degree has been recognized in 30% of patients classified to a surgery due to stomach cancer. Changes of examined cytokines concentration in postoperative period indicate to immunological system's reaction to malnutrition and surgical trauma.

Nursing Topics 2013; 21 (1): 55–62

Key words: malnutrition, stomach cancer, nutrition interview, immunity

Wstęp

Niedożywienie jest stanem często spotykanym u chorych na nowotwory złośliwe. Częstość występowania tego stanu różni się w zależności od umiejscowienia guza, stopnia zaawansowania nowotworu oraz metod użytych do rozpoznania niedożywienia u pacjentów. Najczęściej objawy szybko postępującego niedożywienia (powyżej 80% przypadków) stwierdza się w przypadkach zachorowań na nowotwory złośliwe górnego odcinka przewodu pokarmowego, szczególnie w raku przełyku i żołądka [1, 2]. Zaburzenia metabolizmu towarzyszące niedożywieniu w chorobie nowotworowej związane są ze wzrostem zapotrzebowania energetycznego. Rozmiary tych zaburzeń są adekwatne do czasu trwania oraz postępu choroby nowotworowej [3]. Niedożywienie wiąże się ze zmianą składu biochemicznego organizmu, rozpadem tkanek oraz upośledzeniem czynności narządów, co prowadzi do zaburzeń ze strony układu odpornościowego, a w konsekwencji również do następstw wtórnych, na przykład wzrostu częstości zakażeń czy zaburzeń gojenia ran [4]. Układ immunologiczny szybko reaguje na niedobory stanu odżywienia. Ważną rolę w mechanizmach odpowiedzi immunologicznej odgrywają interleukiny, zwane też cytokinami, czyli czynniki wytwarzane przez aktywowane komórki, biorące udział w mechanizmach obronnych. Substancje te odgrywają istotną rolę w indukcji, podtrzymywaniu i kontroli procesów odpowiedzi immunologicznej oraz w innych reakcjach organizmu. W stanie zdrowia cytokiny, zarówno stymulujące, jak i hamujące, pozostają w pewnej równowadze, natomiast w chorobie wytwarza się stan przewagi jednej z grup nad inną, dążąc po pewnym czasie do normalizacji. Niektóre z nich, na przykład IL-6, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*), mogą mieć związek z reakcją układu immunologicznego na wyniszczenie nowotworowe. Wszyscy pacjenci, u których stwierdzono zwiększone ryzyko związane ze stanem odżywienia, powinni być poddani ocenie żywieniowej w celu określenia aktualnego stanu żywieniowego chorego i jego zapotrzebowania na substancje odżywcze, jak również ustalenia ryzyka związa-

nego z zaburzeniami stanu odżywienia chorego, które może wpływać na planowanie i stosowanie leczenia [5].

Cel pracy

Celem pracy była ocena wpływu stanu niedożywienia u chorych z rakiem żołądka zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego na aktywność układu odpornościowego, na podstawie parametrów odpornościowych: IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, TNF-alfa, oznaczonych przed operacją oraz w 7. dobie po zabiegu operacyjnym.

Materiał i metody

Badania zostały przeprowadzone w I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej UJ CM w Krakowie. Do badań zakwalifikowano pacjentów z rakiem żołądka, u których zaplanowano wykonanie zabiegu operacyjnego. Badania przeprowadzono według ustalonego schematu: pomiar masy ciała, wzrostu, określenie niezamierzonego ubytku masy ciała w czasie 3–6 miesięcy przed operacją, oznaczenie poziomu albumin w surowicy krwi, poziomu leukocytów i obliczenie całkowitej liczby limfocytów (CLL) w 1 mm³ krwi obwodowej, na podstawie wzoru: $CLL = \% \text{ limfocytów} \times \text{liczba leukocytów} / 100$. Do oceny stanu odżywienia wykorzystano również wystandaryzowane narzędzie badawcze w postaci testu przesiewowego oceny stanu odżywienia według Szczygła (2003), na podstawie Thorsdottir i wsp. [1]. Formularz obejmował między innymi wywiad w kierunku niezamierzonej utraty masy ciała oraz objawów patologicznych ze strony układu pokarmowego, towarzyszących chorobie (brak apetytu, nudności, wymioty, biegunka). Ocenę stanu odżywienia ustalono na podstawie skali punktowej: poniżej 5 pkt — stan odżywienia prawidłowy, 5 pkt i powyżej — zagrożenie niedożywieniem lub niedożywienie. W klasyfikacji pacjentów do poszczególnych grup chorych — niedożywionych i prawidłowo odżywionych — wykorzystano kryteria stanu niedożywienia według Szczygła (tab. 1). Do oceny parametrów układu immunologicznego badano stężenie wybranych cytokin w surowicy krwi: IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, oznaczono również TNF-alfa.

Tabela 1. Ocena stanu odżywienia według B. Szczygła**Table 1.** Assessment of nutritional status by B. Szczygieł method

Stan odżywienia	Poziom albumin [g/dl]	Całkowita liczba limfocytów CLL/1 mm ³
Prawidłowy	Powyżej 3,5	Powyżej 1500
Lekkie niedożywienie	3,1–3,5	1200–1500
Umiarkowane niedożywienie	2,5–3,0	800–1199
Ciężkie niedożywienie	Poniżej 2,5	Poniżej 800

Uwzględniając zalecenia Polskiego Towarzystwa Żywności i Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego oraz wskazania zgodnie z formularzem przesiewowej oceny ryzyka związanego z niedożywieniem — NRS 2002, jak również zastosowanym testem przesiewowym oceny stanu odżywienia autorstwa Thorsdottir i wsp., przyjęto utratę masy ciała powyżej 5% w czasie 3–6 miesięcy przed operacją za wskaźnik stanu niedożywienia. Na podstawie wybranych parametrów stanu odżywienia, wykorzystanych w badaniach, ustalono kryteria w celu wyodrębnienia przed operacją grupy chorych z niedożywieniem i grupy chorych prawidłowo odżywionych. Pacjentów zakwalifikowano do grupy niedożywionych, jeśli spełniali co najmniej dwa spośród następujących kryteriów: stężenie albumin w surowicy krwi 3,5–2,5 g/dl, całkowita liczba limfocytów 1500–800/mm³, niezamierzona utrata masy ciała w czasie ostatnich 3–6 miesięcy powyżej 5% całkowitej masy ciała.

Wyniki badań opracowano na podstawie metod statystycznych. Uzyskane dane opisano za pomocą wartości bezwzględnych (liczebności) i wartości względnych (procentów). Obliczono odchylenie standardowe (*standard deviation*, SD). Wykorzystano test t-Studenta dla prób powiązanych oraz test Wilcozona dla prób powiązanych. Obliczenia wykonano za pomocą pakietu statystycznego Stata, wersja 8.0. Za granicę istotności statystycznej uznano wartość $p < 0,005$.

Wyniki

W badaniach uczestniczyło 27 kobiet (27,3%) oraz 72 mężczyzn (72,7%). Byli to pacjenci w wieku od 33 do 86 lat, średnia wieku wyniosła 62,9 lat (SD = 11,2). W badaniach wykonano pomiary parametrów antropometrycznych pacjentów przed zabiegiem operacyjnym (tab. 2).

Średnia masa ciała pacjentów zakwalifikowanych do badania wynosiła 69,9 kg (SD = 12,2). Średnia wartość BMI dla wszystkich badanych wynosiła 24,95 (SD = 4,05). Od osób zakwalifikowanych do badania uzyskiwano także informacje o utracie masy ciała w okresie 3–6 miesięcy przed przyjęciem do szpitala (tab. 3).

Tabela 2. Parametry antropometryczne badanych przed zabiegiem operacyjnym**Table 2.** Anthropometric parameters in patients before surgery

Parametry	Liczba badanych (n = 99)
Wzrost [cm]	
[średnia (SD)]	167,5 (9,2)
[min.–maks.]	150–193
Masa ciała przed operacją [kg]	
[średnia (SD)]	69,9 kg (SD = 12,2)
[min.–maks.]	43–107
BMI przed operacją [kg/m ²]	
[średnia (SD)]	24,95 (4,05)
[min.–maks.]	17,1–39,3

Tabela 3. Utrata masy ciała przed zabiegiem operacyjnym w badanych grupach**Table 3.** Body mass loss before surgery in examined groups

Utrata masy ciała	Liczba badanych (n = 99)
Utrata masy ciała przed operacją [kg]	
[średnia (SD)]	7,1 (6,6)
[min.–maks.]	0–25
Utrata masy ciała przed operacją (%)	
[średnia (SD)]	18,1 (7,95)
[min.–maks.]	0–30,9

Średnia utrata masy ciała u badanych wynosiła 7,1 kg (SD = 6,6). Natomiast średnia procentowa utrata masy ciała wynosiła 18,1% (SD = 7,95). Stan odżywienia chorych przed zabiegiem operacyjnym

Tabela 4. Ocena stanu odżywienia na podstawie ankiety Thorsdottir i wsp.**Table 4.** Nutrition interview based on Thorsdottir et al. questionnaire

Ocena stanu odżywienia (n/%)	Liczba badanych (n = 99)
< 5 pkt	49,0 (49,4%)
≥ 5 pkt	50,0 (50,5%)

oceniono także na podstawie wywiadu żywieniowego (tab. 4).

Ogółem kryteria niedożywienia w oparciu o ankietę stanu odżywienia spełniało 50 ogółu badanych pacjentów (50,5%). U pacjentów objętych badaniem oznaczano także poziom albumin w surowicy krwi oraz określono całkowitą liczbę limfocytów (CLL) (tab. 5).

Poziom stężenia albumin przed operacją wynosił 3,8 g/dl (SD = 0,4). U 3% pacjentów wahał się w granicach 2,5–3,0 g/dl (niedożywienie umiarkowanego stopnia), u kolejnych 14,1% badanych występował w przedziale 3,1–3,5 g/dl (lekkie niedożywienie). U 82,8% badanych poziom albumin kształtował się powyżej 3,5%. Na podstawie wyników badania morfologicznego krwi — leukocytów, obliczono całkowitą liczbę limfocytów. Wartości wyjściowe poziomu całkowitej liczby limfocytów dostępne były dla 88 osób. Średnia całkowita liczba limfocytów wynosiła 1645 mm³ (SD = 793). Według klasyfikacji Szczygła niedożywienie umiarkowanego stopnia (CLL = 800–11 991 mm³) wystąpiło u 23,8% chorych, natomiast niedożywienie lekkiego stopnia (CLL = 1200–1500 mm³) zaobserwowano u 19,3% badanych. Na podstawie oznaczonych

parametrów stanu odżywienia oraz ustalonych kryteriów dokonano oceny stanu odżywienia w celu wyodrębnienia grupy chorych z niedożywieniem (tab. 6).

Na podstawie poziomu albumin niedożywienie stwierdzono u 17,1% pacjentów. Wyniki oznaczeń CLL wykazały również niedożywionych pacjentów, którzy stanowili 43,1%. Na podstawie procentowej utraty masy ciała wyodrębniono 62,6% chorych niedożywionych.

Biorąc pod uwagę ustalone kryteria stanu niedożywienia, wyselekcjonowano grupę chorych z niedożywieniem (tab. 7).

Ogółem, w grupie osób objętych badaniem, kryteria niedożywienia spełniało 31 pacjentów (31,3%) chorych na raka żołądka, zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego.

W badaniach podjęto próbę określenia zależności pomiędzy występowaniem niedożywienia u pacjentów przed operacją a obserwowanymi u nich reakcjami immunologicznymi monitorowanymi za pomocą interleukin: IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 oraz TNF-alfa. W tym celu określono różnice w poziomie badanych interleukin w zależności od stanu odżywienia (tab. 8).

Zaobserwowano, że osoby prawidłowo odżywione miały wyższe wartości średnie IL-6, IL-12 oraz TNF-alfa, natomiast niższe IL-10 oraz IL-18. Jednak obserwowane różnice nie były statystycznie istotne.

Przeanalizowano także stopień zmian badanych cytokin w okresie 7 dni po zabiegu operacyjnym. Dla IL-10 obserwowane zmiany były statystycznie istotne. Z kolei w grupie chorych niedożywionych obserwowano wyższy średni przyrost stężenia IL-12 i IL-18 (tab. 9).

Dyskusja

Stan niedożywienia często występuje u pacjentów z chorobą nowotworową. Autorzy badań, jak Frączek i wsp. [6], Skowrońska-Piekarska i wsp. [2], Tisdale [7],

Tabela 5. Stan odżywienia badanych przed operacją na podstawie stężenia albumin oraz CLL**Table 5.** Nutritional status in patients before surgery based on concentration of albumins and CLL

Albuminy	Liczba badanych (n = 99)	Całkowita liczba limfocytów CLL	Liczba badanych (n = 88)
Przed zabiegiem operacyjnym [g/dl]		Przed zabiegiem operacyjnym [CLL/1 mm ³]	
[średnia (SD)]	3,8 (0,4)	[średnia (SD)]	1645 (793)
[min.–maks.]	2,8–4,8	[min.–maks.]	123–3309
Przed zabiegiem operacyjnym [n (%)]		Przed zabiegiem operacyjnym [n, (%)]	
< 2,5 g/dl	–	< 800/1 mm ³	–
2,5–3,0 g/dl	3 (3,0%)	< 1200/1 mm ³	21 (23,8%)
> 3,1–3,5 g/dl	14 (14,1%)	1200–1500/1 mm ³	17 (19,3%)
> 3,5 g/dl	82 (82,8%)	> 1500/1 mm ³	50 (56,8%)

Tabela 6. Niedożywienie u badanych przed zabiegiem operacyjnym na podstawie pomiaru stężenia albumin, całkowitej liczby limfocytów oraz stopnia utraty masy ciała**Table 6.** Malnutrition in patients before surgery based on concentration of albumins, total number of lymphocytes and level of body mass loss

Parametry stanu odżywienia	Liczba badanych albuminy, utrata masy ciała (<i>n</i> = 99), CLL (<i>n</i> = 88)
Albuminy	
Przed zabiegiem operacyjnym [<i>n</i> (%)]	
Prawidłowo odżywieni (> 3,5 g/dl)	82 (82,8%)
Niedożywieni (≤ 3,5 g/dl)	17 (17,1%)
CLL	
Przed zabiegiem operacyjnym [<i>n</i> , (%)]	
Prawidłowe odżywienie (> 1500/1 mm ³)	50 (56,8%)
Niedożywienie (≤ 1500/1 mm ³)	38 (43,1%)
Utrata masy ciała	
Przed zabiegiem operacyjnym [<i>n</i> , (%)]	
Do 5% prawidłowe odżywienie	27 (27,2%)
> 5% niedożywienie	62 (62,6%)

Tabela 7. Charakterystyka stanu odżywienia w badanych grupach**Table 7.** Nutritional status characteristics in examined groups

Stan odżywienia [<i>n</i> , (%)]	Liczba badanych (<i>n</i> = 99)
Pacjenci prawidłowo odżywieni	68 (68,6%)
Pacjenci niedożywieni	31 (31,3%)

podają, że niedożywienie występuje u około 60% chorych z rakiem żołądka. Ważnym, chociaż zwykle niedocenianym następstwem niedożywienia i urazu operacyjnego, są zaburzenia ze strony układu odpornościowego i — w konsekwencji — zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych, wydłużenie czasu pobytu chorego w szpitalu. Dlatego też pierwszym zadaniem jest identyfikacja pacjentów niedożywionych lub tych, u których występuje ryzyko niedożywienia, przy zastosowaniu metod służących do przesiewowej oceny stanu odżywienia [8–10]. Do prezentowanych badań wykorzystano wskaźniki stanu odżywienia (procentowa utrata masy ciała, poziom albumin w surowicy krwi, całkowita liczba limfocytów w krwi obwodowej), według których wyodrębniono grupę chorych z niedożywieniem lekkiego i umiarkowanego stopnia oraz grupę pacjentów z prawidłowym odżywieniem.

Badania Ravasco i wsp. [11], Mourao i wsp. [12] wykazały, że wskaźnik stanu odżywienia, jakim jest procentowy ubytek masy ciała, to czułe narzędzie monitorowania stanu odżywienia. W prezentowanych badaniach ubytek masy ciała przed operacją wynosił 7,8–10,3% i jest on porównywalny do wyników badań Rey-Ferro i wsp. [13], w których przedoperacyjna ocena odżywienia chorych z rakiem żołądka wykazała średnią utratę masy ciała na poziomie 10%. Ogółem stan niedożywienia w oparciu o wskaźnik procentowego ubytku masy ciała charakteryzuje 62,6% chorych. Jest to najwyższy odsetek chorych niedożywionych, biorąc pod uwagę pozostałe wykorzystane wskaźniki stanu odżywienia. Najpewniej przyczyną takiego stanu jest prezentowana w badaniach własnych grupa pacjentów z nowotworem złośliwym górnego odcinka przewodu pokarmowego — rakiem żołądka, charakteryzująca się dużą utratą masy ciała.

Na podstawie całkowitej liczby limfocytów w 1 mm³ krwi obwodowej, w badaniach własnych wykazano 38,4% chorych niedożywionych. Poziom CLL przed operacją w prezentowanych badaniach wahał się w granicach 1742–1548 w 1 mm³. Zbliżone wartości stwierdzono w badaniach przeprowadzonych przez Słotwińskiego i wsp. [14] u chorych z rakiem przełyku, gdzie przed zabiegiem operacyjnym CLL wahała się w granicach 2190–1562 w 1 mm³. Niższy odsetek chorych niedożywionych — 17,2%, stwierdzono w badaniach własnych na podstawie poziomu albumin, który średnio przed operacją wahał się w granicach 3,7–4,0 g/dl. Wynik ten można porównać do średniego poziomu albu-

Tabela 8. Stan odżywienia pacjentów przed operacją a poziom badanych cytokin**Table 8.** Nutritional status in patients before surgery compared to examined cytokines level

	Stan odżywienia		<i>p</i>
	Prawidłowo odżywieni (<i>n</i> = 68)	Niedożywieni (<i>n</i> = 31)	
Poziom IL-6 przed zabiegiem			
[średnia (SD)]	17,1 (76,2)	11,0 (33,8)	<i>p</i> ^S = 0,104
[min.–maks.]	0–522,2	0–180,83	
Poziom IL-10 przed zabiegiem			
[średnia (SD)]	4,2 (29,0)	5,4 (27,4)	<i>p</i> ^S = 0,519
[min.–maks.]	0–237,6	0–152,8	
Poziom IL-12 przed zabiegiem			
[średnia (SD)]	17,1 (47,0)	16,6 (36,5)	<i>p</i> ^S = 0,747
[min.–maks.]	0–312,9	0–167,6	
Poziom IL-18 przed zabiegiem			
[średnia (SD)]	325,2 (217,2)	352,1 (237,9)	<i>p</i> ^S = 0,340
[min.–maks.]	19,3–1286,0	0–1013,2	
Poziom TNF- α przed zabiegiem			
[średnia (SD)]	33,6 (199,7)	26,4 (99,6)	<i>p</i> ^S = 0,341
[min.–maks.]	0–1628,8	0–524,3	

p^S Test Manna-Whitneya**Tabela 9.** Stan odżywienia pacjentów przed operacją a stopień zmian badanych cytokin w 7. dobie po zabiegu**Table 9.** Nutritional status in patients before surgery compared to level of change in examined cytokines in 7th day after surgery

	Stan odżywienia		<i>p</i>
	Prawidłowo odżywieni (<i>n</i> = 64)	Niedożywieni (<i>n</i> = 28)	
Zmiana IL-6 doba 0.–7.			
[średnia (SD)]	165,2 (1060,2)	7,2 (63,8)	<i>p</i> ^{SS} = 0,572
[min.–maks.]	–522,2 do 8369,3	–123,0 do 290,1	
Zmiana IL-10 doba 0.–7.			
[średnia (SD)]	20,3 (61,5)	–4,9 (29,3)	<i>p</i> ^{SS} = 0,048
[min.–maks.]	–19,5 do 320,7	–152,8 do 15,3	
Zmiana IL-12 doba 0.–7.			
[średnia (SD)]	7,8 (74,6)	899,7 (4683,8)	<i>p</i> ^{SS} = 0,173
[min.–maks.]	–312,9 do 444,7	–108,6 do 24799	
Zmiana IL-18 doba 0.–7.			
[średnia (SD)]	47,6 (205,6)	153,6 (363,4)	<i>p</i> ^{SS} = 0,091
[min.–maks.]	–634,5 do 683,4	–262,5 do 1723,2	
Zmiana TNF- α doba 0.–7.			
[średnia (SD)]	14,6 (96,9)	–10,4 (62,3)	<i>p</i> ^{SS} = 0,367
[min.–maks.]	–155,8 do 541,2	–204,5 do 143	

p^{SS} Dwuczynnikowa ANOVA, druga zmienna w modelu to stosowanie żywienia immunomodulującego

min (3,8–4,3 g/dl) chorych z rakiem żołądka w okresie przed operacją w badaniach prowadzonych przez Komorowskiego i wsp. [15]. Zbliżone wartości — również u chorych z rakiem żołądka — potwierdzają badania Rey-Ferro i wsp. [13], którzy wykazali, że średni poziom albumin w surowicy przed operacją wyniósł 3,8 g/dl (SD = 0,6), co wskazało na umiarkowane niedożywienie. Niewielki odsetek chorych niedożywionych na podstawie poziomu albumin (17,2%) jest również zbliżony do poziomu 14,9% u Kyle'a i wsp. [16]. Podobnie Santosi wsp. [17] zaobserwowali nieznaczne tylko różnice w poziomach albumin u chorych prawidłowo odżywionych i niedożywionych. Wyniki te są potwierdzeniem opinii Szczygła [1], że hipoalbuminemia jest przede wszystkim wskaźnikiem ciężkości choroby i stanu nawodnienia ustroju, dlatego też poziom albumin w surowicy krwi nie powinien być brany pod uwagę jako jedyny wskaźnik stanu odżywienia. W pracy wykorzystano również test przesiewowy oceny stanu odżywienia według Szczygła (2003), na podstawie Thorsdottir i wsp. [1]. Ogółem kryteria niedożywienia — na podstawie testu — spełniało 50% ogółu badanych. Zróżnicowane wyniki poszczególnych wskaźników oceny stanu odżywienia, które zostały wykorzystane w badaniach własnych u chorych przed zabiegiem operacyjnym, świadczą o tym, że nie ma precyzyjnych narzędzi w tym względzie. Opinię tę potwierdzają również badania wielu innych autorów [5, 9], dlatego właściwe jest uwzględnianie kilku wskaźników stanu odżywienia w określaniu stopnia niedożywienia u chorych. Po oznaczeniu parametrów stanu odżywienia, wyodrębniono grupę chorych niedożywionych, biorąc pod uwagę przynajmniej dwa wybrane kryteria (wskaźniki stanu odżywienia): stężenie albumin w surowicy krwi, całkowitą liczbę limfocytów oraz utratę masy ciała. Na podstawie wyznaczonych kryteriów, ogółem do grupy osób z niedożywieniem zakwalifikowano 31% pacjentów. We wcześniejszych badaniach prowadzonych w I Klinice Chirurgicznej w Krakowie, cechy niedożywienia u chorych z rakiem żołądka zaobserwowano u 56,6% pacjentów [18]. Obecne badania wykazują nieco mniejszy procent chorych niedożywionych w porównaniu do lat poprzednich.

Stan niedożywienia pacjenta oraz uraz operacyjny wywołuje duże zmiany w hemodynamice, metabolizmie oraz odpowiedzi odpornościowej organizmu. Istotnym czynnikiem prowadzącym do zaburzeń odpowiedzi immunologicznej w odpowiedzi na niedożywienie i uraz operacyjny są zmiany w produkcji cytokin.

Pośród cytokin prozapalnych istotną rolę w rozwoju ostrej reakcji zapalnej odgrywa IL-6, która charakteryzuje się bardzo szerokim wachlarzem oddziaływań, przez co uznaje się ją za jeden z najważniejszych czynników regulujących odpowiedź odpornościową organizmu.

Autorzy prac badawczych, Słotwiński i wsp. [19], Chen D. W. i wsp. [20], u chorych operowanych z powodu nowotworów przewodu pokarmowego obserwowali wysoki poziom tej cytokiny w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym, jako właściwej reakcji na uraz. Badania własne wykazały, iż w grupie chorych niedożywionych zaobserwowano niższe wartości IL-6, podobnie jak IL-12, w porównaniu do pacjentów prawidłowo odżywionych, co może sugerować powstanie ryzyka zmniejszonej reakcji odpowiedzi prozapalnej na uraz operacyjny w przypadku chorych niedożywionych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

Dużą rolę w modulowaniu stanu zapalnego przypisuje się IL-10, przeciwzapalnej cytokinie, która między innymi hamuje wytwarzanie innych limfokin, monokin — TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-12, chemokin (IL-8) — przez neutrofile i monocyty. W badaniach własnych przed zabiegiem operacyjnym obserwowano niższy poziom wartości IL-10 u chorych prawidłowo odżywionych, natomiast od 7. doby obserwowany przyrost był statystycznie istotny. Podobnie Słotwiński i wsp. [21], w badaniach dotyczących reakcji układu odpornościowego na uraz operacyjny i niedożywienie, obserwowali dynamikę zmian stężenia IL-10 w grupie chorych, u których stosowano żywienie pozajelitowe i dojelitowe oraz w grupie pacjentów bez żywienia. W grupie chorych niedożywionych, otrzymujących leczenie żywieniowe, stężenie IL-10 nie zmieniało się istotnie, natomiast w grupie chorych prawidłowo odżywionych, niewymagających żywienia, stężenie badanej cytokiny było istotnie podwyższone do 10. doby po operacji. Potwierdzają to również wyniki obecnych badań Kłęka i wsp. [22]; w analizie stężeń badanej IL-10 u chorych po zabiegach resekcyjnych, wykonywanych z powodu raka żołądka, wpustu i odbytnicy, w okresie po zabiegu operacyjnym badacze zaobserwowali znacznie szybszy wzrost badanej cytokiny w grupie osób prawidłowo odżywionych, w stosunku do wzrostu poziomu cytokiny w grupie chorych niedożywionych. Wysłunięto wnioski, iż niedożywienie upośledza odpowiedź immunologiczną, stanowiącą reakcję na uraz operacyjny, ponieważ wzrost IL-10 jest dużo wolniejszy.

Następnie obserwowano poziomy IL-18. Wyniki badań wykazały podwyższone stężenie tej cytokiny u chorych niedożywionych przed operacją, a po zabiegu operacyjnym większy przyrost wartości. Dotychczas, oprócz kilku, nie odnaleziono raportów dotyczących poziomu IL-18 w surowicy pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego. W pierwszym badaniu przeprowadzonym w Japonii przez Kawabata i wsp. [23], dotyczącym obserwacji IL-18 przed i po operacji żołądka, autorzy również wykazali, że wyższe stężenie cytokiny obserwowano w zaawansowanym stadium raka żołądka u chorych z niedożywieniem, niż u osób z grupy kontrolnej. Poziom badanej cytokiny w surowicy natomiast obniżał się znacząco u chorych po przebyciu

zabiegu operacyjnego, w porównaniu do wartości przedoperacyjnej. Można sugerować, że otrzymane wyniki mogłyby wskazywać na to, że produkcja IL-18 indukowana jest jako odpowiedź na komórki nowotworowe lub inny czynnik powiązany z rozwojem nowotworu, na przykład wyniszczenie organizmu i obniżenie odporności.

W prezentowanych badaniach poddano również ocenie zachowanie się poziomu TNF-alfa. Badania doświadczalne wielu autorów udowodniły, że podwyższone stężenie TNF-alfa w surowicy krwi, występujące u chorych z procesem nowotworowym, bierze udział w rozwoju zespołu objawów niedożywienia, jak również wiąże się z wyższym wskaźnikiem śmiertelności okołoperacyjnej [21, 24]. Porównując wyniki badań własnych zaobserwowano, że wartość tej cytokiny była wyższa u chorych prawidłowo odżywionych przed zabiegiem operacyjnym i również wzrastała u tych samych pacjentów po operacji. Zatem obserwowano wzrost wartości tej cytokiny w bezpośrednim okresie po zabiegu jako charakterystycznej reakcji na uraz. Nie zaobserwowano jednak związku między pacjentami z niedożywieniem a wysokimi wartościami TNF-alfa. Można przypuszczać, iż miało to związek z grupą chorych objętych badaniem, w której znajdowali się pacjenci z niedożywieniem lekkiego i średniego stopnia, natomiast nie było chorych z niedożywieniem dużego stopnia.

Wnioski

1. U około 30% pacjentów z rakiem żołądka przed operacją występuje niedożywienie.
2. U chorych z rakiem żołądka niedożywienie stwierdzono na podstawie procentowej utraty masy ciała, obniżenia poziomu albumin w surowicy krwi i całkowitej liczby leukocytów oraz testu przesiewowego.
3. Zmiany stężeń badanych cytokin w okresie pooperacyjnym, wskazują na reakcje układu odpornościowego na stan niedożywienia i uraz operacyjny, zatem monitorowanie poziomu wybranych cytokin u chorych z nowotworami oraz niedoborami w odżywieniu umożliwia wykrycie zaburzeń odpowiedzi immunologicznej.

Piśmiennictwo

1. Szczygieł B. Żywnienie w chirurgii. W: Szmidt J. (red.). Podstawy chirurgii. Tom 1. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003; 267–289.
2. Skowrońska-Piekarska U., Matysiak K. Ocena stanu odżywienia w grupie 261 chorych operowanych na raka żołądka. VI Zjazd i XVIII Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTŻPiD, Jachranka 2004, 47.
3. Chechlińska M. Rola cytokin w procesach nowotworzenia. Nowotwory 2003; 53 (6): 648–659.
4. Wilmore D. W. Metabolic response to severe surgical illness: overview. World J. Surg. 2000; 24: 705–711.
5. Pertkiewicz M., Korta T. (red.). Standardy żywienia pozajelitowego i żywienia dojelitowego. PZWL, Warszawa 2005; 76.
6. Frączek M. Nowotwory żołądka. W: Krawczyk M. (red.). Nowotwory przewodu pokarmowego. PZWL, Warszawa 2001; 144–189.
7. Tisdale M.J. Cachexia in cancer patients. Nat. Rev. Cancer. 2002; 2: 862–871.
8. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O. i wsp. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on analysis of controlled clinical trials. Clin. Nutr. 2003; 22 (30): 321–336.
9. Kondrup J., Allison S.P., Elia M. i wsp. ASPEN Guidelines for nutrition screening 2002. Clin. Nutr. 2003; 22 (4): 415–421.
10. Szczygieł B. Leczenie żywieniowe. W: Noszczyk W. (red.). Przewodnik Piśmiennictwa Chirurgicznego. 2003; Tom XI, Polski Przewodnik Chirurgiczny 2004: 424–435.
11. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Vidal P.M., Camilo M.E. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. Clin. Oncol. 2003; 15: 443–450.
12. Mourao F., Amado D., Ravasco P., Margues P. Nutritional risk and status assessment in surgical patients: challenge admits plenty. Nutr. Hosp. 2004; 19 (2): 83–88.
13. Rey-Ferro M., Castano R., Orozco O. i wsp. Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. Nutrition 1997; 13: 878–881.
14. Słotwiński R., Szczygieł B., Szawłowski A. i wsp. Dynamika zmian stężenia interleukiny 6 oraz inhibitorów cytokin (IL-1ra i sTNFRI) u chorych operowanych z powodu raka przełyku leczonych żywieniem przed- i pooperacyjnym. Onkol. Pol. 2004; 7 (4): 169–176.
15. Komorowski A., Łobaziewicz W., Kołodziejski L. i wsp. Wczesne powikłania i zgony po wycięciu przełyku oraz bliższym lub całkowitym wycięciu żołądka u chorych leczonych bez zastosowania całkowitego żywienia pozajelitowego. Wiad. Lek. 2003; LXI: 3–4.
16. Kyle O.G., Pirlich M., Schmetz T. i wsp. Is nutritional depletion by Nutritional Risk Index (INR) associated with increased length of stay (LOS): a population study. J. Parent. Enteral. Nutr. 2004; 28: 99–104.
17. Santos N.S.J., Draibe S.A., Kamimura M.A. i wsp. Is serum albumin a marker of nutritional in hemodialysis patients without evidence of inflammation? Artif. Organs 2003; 27 (8): 681–686.
18. Ścisło L., Walewska E., Kłęk S. i wsp. Analiza klinicznej wartości standardowo oznaczonych parametrów stanu odżywienia u chorych leczonych z powodu raka żołądka. Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska [Med], Lublin 2004, LIX, N5: 227–232.
19. Słotwiński R., Szczygieł B., Szawłowski A. i wsp. Dynamika zmian stężenia interleukiny 6 oraz inhibitorów cytokin (IL-1ra i sTNFRI) u chorych operowanych z powodu raka przełyku leczonych żywieniem przed- i pooperacyjnym. Onkol. Pol. 2004; 7 (4): 169–176.
20. Chen D.W., Fei Z.W., Zhang Y.C. i wsp. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. Asian J. Surg. 2005; 28 (2): 121–124.
21. Słotwiński R., Słodkowski M., Pertkiewicz M. i wsp. Przeciwpalna reakcja układu odpornościowego na uraz operacyjny u chorych leczonych żywieniem poza- i dojelitowym. Materiały III Zjazdu i XV Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej PTŻPiD, Jachranka 2001, 204–209.
22. Kłęk S., Szczepanik A., Siedlar M., Popiela T. Wpływ niedożywienia na odpowiedź układu odpornościowego na uraz operacyjny. Materiały III Zjazdu i XV Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej PTŻPiD, Jachranka 2001, 172–177.
23. Kawabata T., Ichikura T., Majima T. Preoperative serum interleukin-18 level as a postoperative prognostic marker in patients with gastric carcinoma. Cancer 2001; 92: 2050–2055.
24. Jarosz J. Wyniszczenie nowotworowe. Medipress Med. Paliat. 2002; 1: 3–8.